

AP20 Rec'd PCT/PTO 28 JUL 2006

(S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin als D3-agonistisches Therapeutikum

Dopamin ist ein wesentlicher Neurotransmitter des zentralen Nervensystems. Seine Wirkung vermittelt Dopamin durch Bindung an fünf verschiedenen Dopaminrezeptoren. Diese lassen sich aufgrund ihrer Morphologie und ihrer Art der Signalübertragung in die Klassen „D1-like“ (D1 und D5) sowie „D2-like“ (D2-, D3- und D4-Rezeptoren) einteilen.

Der D3-Rezeptor wurde zum erstenmal von Sokoloff kloniert (Nature 347, 1990, 146) und wird vor allem im limbischen System, in dem emotionale und kognitive Vorgänge gesteuert werden, exprimiert. Etwas geringer ausgeprägt findet er sich im striatal-motorischen Bereich, wo er der Feinregulation von Bewegungsabläufen dient (Joyce, Pharmacol Ther. 90, 2001, 231-259). Der D3-Rezeptor gilt neuerdings als vielversprechendes Target für die Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung verschiedener psychiatrischer und motorischer Erkrankungen.

D3-Agonisten können somit wertvolle Therapeutika zur Behandlung verschiedener Arten von Depressionen, krankhafter Angstzustände, sexueller Dysfunktion, Glaukoma, kognitiver Störungen, Restless Leg Syndrom, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Essstörungen, Parkinson-assoziiierter Bewegungsstörungen, DOPA- und Neuroleptika-induzierter Bewegungsstörungen, z.B. Akathisie, Rigor, Dystonie und Dyskinesien sowie von Kokain-, Alkohol-, Opiat- und Nikotinsucht, Galactorrhoe und Akromegalie darstellen.

Ferner haben D3-Agonisten neuroprotektives Potenzial bei der Behandlung und Prophylaxe neurodegenerativer Erkrankungen (Pulvirenti, L. et al. *Trends Pharmacol. Sci.* 2002, 23, 151-153 ; Joyce, *Pharmacology and Therapeutics* 90, 2001, 231; EP 988 296; WO 03/29233; WO 93/23035).

Es besteht daher ein Bedarf an hochaffinen D3-Agonisten mit möglichst großer funktioneller Selektivität im Verhältnis zu „D1-like“-Rezeptoren und mit signifikanter Selektivität im Verhältnis zu den übrigen „D2-like“-Rezeptoren.

Es wurde nun überraschend festgestellt, dass (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin die gewünschten Eigenschaften hat.

Razemisches 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin ist aus der Literatur bekannt.

Hacksell et al (J Med Chem 22, 1979, 1469) untersuchten verschiedene N-alkylierte 2-Aminotetraline im Hinblick auf ihre Dopaminrezeptor-stimulierende Aktivität. Für das
5 razemische 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin wird eine gewisse dopaminerge Aktivität nachgewiesen. Allerdings ist die agonistische Aktivität der Substanz mit einem ED₅₀ von 40 nM/kg nur mäßig und die AUC und die Halbwertszeit sind im Vergleich zu den anderen untersuchten Verbindungen kurz. Als aktivste und für die beabsichtigte orale Gabe
10 geeignete Verbindungen erwiesen sich Aminotetraline mit N,N-Dialkylierung.

Beaulieu et al (Eur J Pharmacol 105, 1984, 15) untersuchten N,N-disubstituierte 2-Aminotetraline im Hinblick auf ihre D2-stimulierende Aktivität. Das razemische 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin erwies sich als moderat aktiv, während N,N-dialkylierte 2-Amino-5-Hydroxy Derivate, wie das N-0437 (razemisches Rotigotin) eine signifikant
15 höhere Aktivität zeigte. Schlußfolgerungen zum etwaigen therapeutischen Potenzial von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin werden nicht gezogen.

Seiler et al (J Med Chem 29, 1986, 912) offenbaren 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin als
20 Edukt zur Synthese N-dialkylierter Verbindungen. Eine biologische Wirksamkeit von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin wird nicht beschrieben.

Swart et al (Toxicology Methods 3, 1993, 279) beschreiben das Razemat von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin als Rotigotin-Metabolit mit schwacher dopaminenger
25 Wirkung. Rotigotin [5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthalenol] ist ein Beispiel für einen Dopamin-Rezeptor Agonisten mit D2/D3-agonistischer Aktivität. Im Verhältnis zum Rotigotin, dass mit einem K_d-Wert von 5 nM an eine dopaminrezeptor-reiche Membranfraktion bindet, weist 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin einen deutlich höheren K_d-Wert von 1,3 µM auf. Die Autoren kommen zu dem Schluß, dass die N-dealkylierten Metaboliten von Rotigotin eine zu schwache dopaminerge Aktivität besitzen,
30 um therapeutische Relevanz zu haben.

Swart et al (J. Analytical Toxicology 18, 1994, 71) offenbaren das (S)-Enantiomer von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin als Metabolit von Rotigotin. Eine biologische Wirksamkeit
35 wird nicht beschrieben.

Sonesson et al (J Med Chem 38, 1995, 1319) untersuchten die biologische Wirksamkeit von Monopropylanaloga von {[Trifluormethyl)sulfonyl]oxy}-2-Aminotetralinen. Die Enantiomere von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin werden dabei als
5 Synthesezwischenprodukt offenbart, jedoch biologisch nicht charakterisiert.

EP 026 848, EP 717 620, WO 94/26703 und WO 01/38321 offenbaren 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin als Edukt zur Synthese N-dialkylierter bzw. sulfonierter Aminotetraline. Die medizinische Verwendung von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin wird nicht
10 vorgeschlagen.

Van Vliet et al (J Med Chem 39, 1996, 4233) untersuchen die Eignung von Kompetitionstests mit D2L-Agonisten und D2L-Antagonisten zur Vorhersage der Dopamin-Rezeptorsubtyp Selektivität. Hierzu werden Aminotetraline im Hinblick auf ihre
15 D3-Selektivität und ihre potentielle Eignung als Antipsychotika untersucht. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde razemisches 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin sowie 27 weitere Substanzen eingesetzt. Funktionelle Daten zur (ant)agonistischen Aktivität der verwendeten Substanzen wurden nicht erhoben. Die medizinische Verwendung von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin wird nicht vorgeschlagen. Stattdessen kommen die Autoren
20 auf Seite 4236 zur Schlußfolgerung, daß mit Ausnahme von Verbindung (+)25 keine der eingesetzten Substanzen dem pharmakologischen Wunschprofil eines D3-selektiven Antipsychotikums entspricht.

Zusammengefasst ist razemisches 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin aus dem Stand der
25 Technik als unselektiver, mäßig aktiver Dopaminagonist mit geringer Halbwertszeit bekannt. Obwohl eine gewisse dopaminerge Aktivität des razemischen 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralins schon seit 1979 bekannt ist (siehe Hacksell et al, supra), wurde eine medizinische Verwendung dieser Substanz nicht beschrieben und auch nicht vorgeschlagen. Im Gegenteil kommen Swart et al zu dem Schluß, dass die N-dealkylierten
30 Metaboliten von Rotigotin eine zu schwache dopaminerge Aktivität besitzen, um therapeutische Relevanz zu haben (Tox Meth 3, 1993, Seite 289, letzter Absatz).

Für den Fachmann ergab sich somit keine Motivation, eine Enantiomerentrennung dieser offenbar therapeutisch ungeeigneten Substanz vorzunehmen und die einzelnen
35 Enantiomere auf ihr therapeutisches Potenzial zu prüfen.

Es war daher überraschend, dass das reine (S)-Enantiomer von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin eine ausgeprägte Affinität zu und eine bemerkenswerte funktionelle Selektivität für den D3-Rezeptor sowie eine rein agonistische Aktivität aufweist, die die Substanz zu einem wertvollen Kandidaten bei der Behandlung von Dopaminmangelerkrankungen macht. Dieses therapeutisch attraktive Profil des reinen (S)-Enantiomers wurde in den bisherigen Studien mit 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin nicht identifiziert.

Tatsächlich bindet das (S)-Enantiomer von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin mit einem Ki-Wert von 7,6 nM an den D3-Rezeptor. Im Vergleich dazu ist die Bindung gegenüber anderen Dopaminrezeptorsubtypen weit schwächer ausgeprägt. Insgesamt ergibt sich in den Rezeptorbindungstests eine Selektivität D3/D1 und D3/D5 von >1000 und von D3/D2 von ca. 40 (Tabelle 1).

Tabelle 1: IC₅₀-Werte von (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin an Rezeptorsubtypen

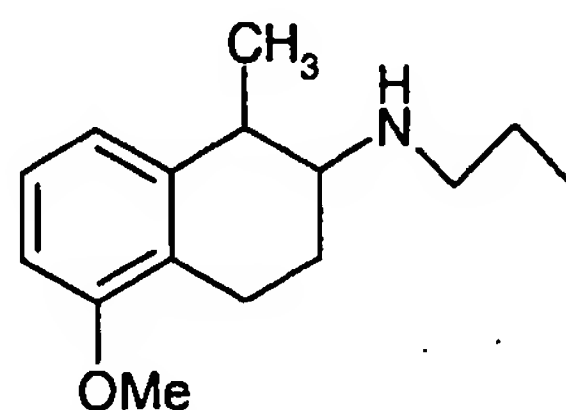
Rezeptor	Ki [nM]
Dopamine D ₁ (h)	>10000
Dopamine D _{2S} (h)	290
Dopamine D ₃ (h)	7.6
Dopamine D _{4.2} (h)	30
Dopamine D _{4.4} (h)	27
Dopamine D _{4.7} (h)	46
Dopamine D ₅ (h)	2000

Ferner wurde in funktionellen Tests gefunden, daß die Aktivität von (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin rein agonistisch ist und eine stark ausgeprägte funktionelle D3-Selektivität im Vergleich zum D1-Rezeptor sowie eine signifikante Selektivität im Vergleich zum D2-Rezeptor vorliegt (Tabelle 2).

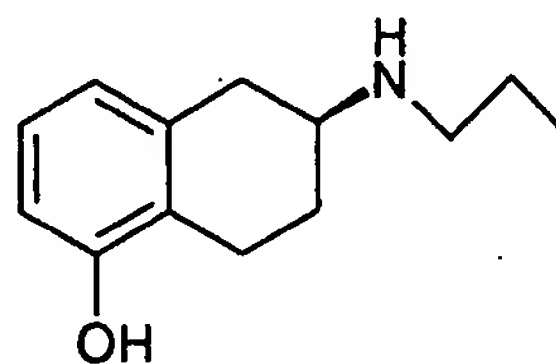
Tabelle 2: EC₅₀-Werte von (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin an Rezeptorsubtypen

Rezeptorsubtyp	EC ₅₀ (nM)
D1	1129
D2L	2,7
D3	0,67
D4.4	23,4
D5	1310

- 5 Im Vergleich zu (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin weisen die strukturell sehr ähnlichen Verbindungen AJ 76 und UH 232 (Hackling und Stark, ChemBioChem 3, 2002, 947) eine geringere D3-Präferenz auf. Weiterhin war es überraschend festzustellen, daß (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin D2/D3-agonistische Wirkung hat, während das strukturell eng verwandte AJ 76 als reiner Antagonist beschrieben ist. Das sich daraus
- 10 ergebende therapeutische Profil von (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin weicht daher erheblich von dem des strukturell ähnlichen AJ 76 ab.



AJ 76



(S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin

- 15 Im Vergleich zum Rotigotin, aus dem das (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin in geringen Mengen metabolisch hervorgeht, zeigt (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin die gleiche agonistische Effektivität (EC₅₀) am D3-Rezeptor, aber 564-fach bzw. 385fach geringere Affinitäten zum D1 und D5-Rezeptor und damit eine höhere Selektivität für D3 im Verhältnis zu diesen Rezeptoren.

20

Mit (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin wurde somit ein Aminotetralin als hochaffiner D3-Agonist mit großer funktioneller Selektivität im Verhältnis zu dopaminergen D1- und D5-Rezeptoren, beträchtlicher Selektivität zum D4.4-Rezeptor und signifikanter

Selektivität im Verhältnis zum D2L-Rezeptor für die Therapie von Erkrankungen, die auf die Therapie von Dopamin oder Dopaminagonisten ansprechen, zur Verfügung gestellt.

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Arzneimittel enthaltend 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin oder dessen pharmazeutisch akzeptable Salze und Prodrugs, wobei 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin bevorzugt als reines (S)-Enantiomer vorliegt.

Unter dem Begriff „reines (S)-Enantiomer“ wird in dieser Erfindung verstanden, dass der Anteil des (R)-Enantiomeren im Arzneimittel bevorzugt mit einem Anteil von < 10 Mol%, besonders bevorzugt mit einem Anteil von < 2 Mol% und ganz besonders bevorzugt mit einem Molanteil von < 1 %, bezogen auf die Gesamtmenge 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin im Arzneimittel vorliegt.

Der Begriff „pharmazeutisch akzeptable Salze“ umfasst insbesondere nicht-toxische Additionssalze von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin mit organischen oder anorganischen Säuren sowie deren Hydrate und Solvate. Beispiele für anorganische Säuren schließen HCl, HBr, Schwefelsäure, schweflige Säure, phosphorige Säure und Phosphorsäure ein. Organische Säuren schließen Essigsäure, Propionsäure, Brenztraubensäure, Buttersäure, α -, β - oder γ -Hydroxybuttersäure, Valeriansäure, Hydroxyvaleriansäure, Capronsäure, Hydroxycapronsäure, Caprylsäure, Caprinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Glykolsäure, Milchsäure, D-Glucuronsäure, L-Glucuronsäure, D-Galacturonsäure, Glycin, Benzoesäure, Hydroxybenzoesäure, Gallussäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, Cumarsäure, Kaffeesäure, Hippursäure, Orotsäure, L-Weinsäure, D-Weinsäure, D,L-Weinsäure, meso-Weinsäure, Fumarsäure, L-Äpfelsäure, D-Äpfelsäure, D,L-Äpfelsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Oxalessigsäure, Glutarsäure, Hydroxyglutarsäure, Ketoglutarsäure, Adipinsäure, Ketoadipinsäure, Pimelinsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Phthalsäure, Propantricarbonsäure, Zitronensäure, Isozitronensäure, Methansulfonsäure, Tuolsulfonsäure und Trifluormethansulfonsäure ein.

Unter dem Begriff „Prodrug“ von (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin werden in dieser Patentanmeldung insbesondere Verbindungen verstanden, die im menschlichen Körper, insbesondere im Plasma oder beim Durchtritt durch Haut oder Schleimhaut in therapeutisch effektiver Menge zu (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin gespalten,

umgesetzt oder metabolisiert werden, wobei in dieser Patentanmeldung Rotigotin als Prodrug von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin ausgeschlossen wird.

Als Prodrug kommen daher insbesondere Derivate der phenolischen Hydroxygruppe in Frage, z.B. Ester, Carbonate, Acetale, Ketale, Phosphate, Phosphonate, Sulfate, Sulfonate, Carbamate und Silylether. Besonders bevorzugte Prodrugs sind Ester und Carbamate.

Andere Prodrugs können leicht enzymatisch spaltbare, hydrolysierbare oder instabile Derivate der Aminofunktion des (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralins sein, z.B. Amide, Carbonate oder Hydroxylamine. N,N-Dialkylderivate, wie z.B. das Rotigotin oder (S)-2-N,N-Dipropylamino-5-hydroxytetralin sind auf Grund ihrer Stabilität keine Prodrugs im Sinne der vorliegenden Patentanmeldung.

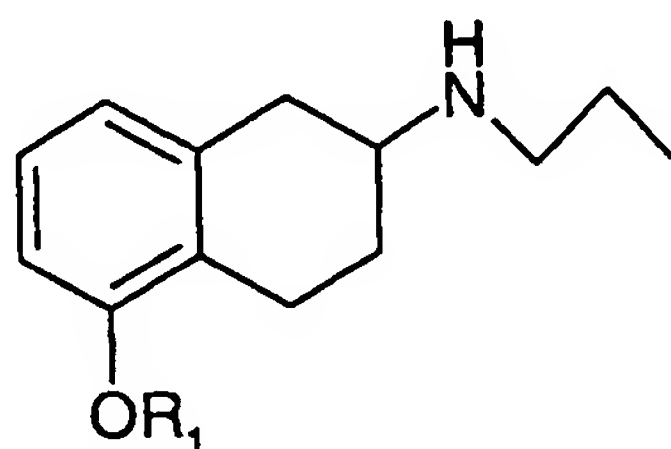
Die Herstellung von (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin kann erfolgen wie in der Literatur beschrieben (siehe Hacksell et al, J Med Chem 22, 1979,1469; Sonesson, J Med Chem 38, 1995, 1319; US 5,442,117). Die Herstellung der Prodrugs durch Reaktion von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin mit entsprechenden reaktiven Vorstufen wie Säurechloriden, Säureanhydriden, Carbamoylchloriden, Sulfonylchloriden etc. ist dem Fachmann auf dem Gebiet der klinischen Chemie bekannt. Entsprechende Vorschriften lassen sich der einschlägigen Fachliteratur entnehmen. Beispiele für Literaturstellen zur Herstellung von Prodrugs sind Bundgaard: Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985; Higuchi und Stella: Pro-drugs as novel drug delivery systems in American Chemical Society, Washington DC, 1975; Sloan: Prodrugs - Topical and Ocular Drug Delivery, Ed: M. Dekker, 1992; Roche: Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs, Washington, DC, 1977.

Die grundsätzliche Eignung eines 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin-Derivats als Prodrug kann beispielsweise bestimmt werden, indem die jeweilige Verbindung unter definierten Bedingungen mit einem Enzymcocktail, einem Zellhomogenisat oder einer enzymhaltigen Zellfraktion inkubiert wird und das entstehende 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin gemessen wird. Eine geeignete Enzymmischung ist beispielsweise enthalten in der S 9-Leberpräparation der Firma Gentest, Woburn, Ma, USA.

Alternativ kann eine Inkubation mit Frischblut oder Plasma oder aber eines Homogenates der Unterhaut erfolgen, um eine leberunabhängige Metabolisierung der Prodrugs zur Wirkkomponente zu demonstrieren. Für transdermale Applikation ist eine in vitro Untersuchung der Permeation an exzidiierter Haut notwendig. Der endgültige Nachweis der Eignung und potentiellen Wirksamkeit in den Krankheitsmodellen erfolgt durch eine Bestimmung des aus dem Prodrug gebildeten 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralins im Plasma.

In-vivo sollte ein Prodrug soviel (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin freisetzen, dass eine therapeutisch effektive steady-state Konzentration von (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin im Plasma erreicht wird. Als therapeutisch effektive Konzentrationen werden dabei im allgemeinen (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin-Konzentrationen zwischen 0.02 und 100 ng/mL, bevorzugt zwischen 0.05 ng und 50 ng/mL und besonders bevorzugt zwischen 0.1 und 40 ng/mL Plasma angesehen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Arzneimittel, enthaltend ein Prodrug der allgemeinen Formel I:



wobei R1 ausgewählt ist aus der Gruppe Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl, Alkoxycarbonyl, Cycloalkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Acetal, Ketal, -C(O)NR₂R₃, -C(O)NHR₂, -S(O)₂R₂, -S(O)₂OR₂, -P(O₂H)OR₂, -P(O₂H)R₂

wobei R₂ und R₃ jeweils ausgewählt sind aus H, C₁-6 Alkyl, C₃-10 Cycloalkyl, Benzyl oder Phenyl, und wobei die Verbindung der Formel I als reines (S)-Enantiomer vorliegt.

Bevorzugt ist R₁ dabei ausgewählt ist aus der Gruppe C₁-6 Alkylcarbonyl, C₃-10 Cycloalkylcarbonyl, Benzoyl, -C(O)NR₂R₃ und -C(O)NHR₂.

"Alkyl" kann eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe sein, die vorzugsweise 1 bis 10 C-Atome, besonders bevorzugt 1 bis 6 C-Atome und ganz besonders bevorzugt 1, 2

oder 3 C-Atome aufweist, z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, Neopentyl, t-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 1-Ethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl und n-Hexyl. Alkylgruppen können zusätzlich mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein, beispielsweise mit Halogen.

5

„Cycloalkyl“ ist eine Alkylgruppe, die nur aus reinen ringbildenden C-Atomen bestehen kann oder optional weitere verzweigende C-Atome tragen kann. Bevorzugte Kettenlängen sind 3-10, besonders bevorzugt 4-8 oder 4-6 C-Atome.

10 „Alkoxy“ ist die Gruppe -O-Alkyl, worin Alkyl vorzugsweise aus den oben für „Alkyl“ angegebenen Gruppen ausgewählt ist. Bevorzugt ist Alkyloxy eine C1-C6-Alkyloxygruppe, besonders bevorzugt eine C1-3 Alkyloxygruppe.

15 „Aryl“ ist bevorzugt Phenyl. Phenyl kann gegebenenfalls zusätzlich in einer oder mehreren Positionen substituiert sein, z.B. mit Alkoxy, Alkyl, Halogen oder Nitro.

„Aralkyl“ ist die Gruppe -Alkyl-Aryl, worin Alkyl und Aryl vorzugsweise aus den oben für „Alkyl“ bzw. „Aryl“ angegebenen Gruppen ausgewählt sind. „Aralkyl“ ist bevorzugt Benzyl.

20 „Acyl“ umfasst insbesondere die Gruppen -C(O)-Alkyl („Alkylcarbonyl“), -C(O)-Cycloalkyl („Cycloalkylcarbonyl“), -C(O)-Aryl („Arylcarbonyl“) und C(O)-Alkyl-Aryl („Aralkylcarbonyl“), worin „Alkyl“, „Cycloalkyl“, „Aryl“ und „Aralkyl“ vorzugsweise aus den oben für „Alkyl“ „Cycloalkyl“, „Aryl“ und „Aralkyl“ angegebenen Gruppen ausgewählt sind, wobei -C(O)-C1-C6-Alkyl und C(O)-Phenyl besonders bevorzugt werden. Acyl ist beispielsweise
25 Acetyl, Propionyl, Butyryl oder -C(O)-Phenyl („Benzoyl“).

„Alkoxycarbonyl“ ist die Gruppe -C(O)-O-Alkyl, worin „Alkyl“ vorzugsweise aus den oben für „Alkyl“ angegebenen Gruppen ausgewählt ist. Bevorzugt ist Alkoxycarbonyl eine C1-C6-Alkoxycarbonylgruppe.

30

„Cycloalkoxycarbonyl“ ist die Gruppe -C(O)-O-Cycloalkyl, worin „Cycloalkyl“ vorzugsweise aus den oben für „Cycloalkyl“ angegebenen Gruppen ausgewählt ist.

35 „Aryloxycarbonyl“ ist die Gruppe -C(O)-O-Aryl, worin „Aryl“ vorzugsweise aus den oben für „Aryl“ angegebenen Gruppen ausgewählt ist.

„Aralkoxycarbonyl“ ist die Gruppe -C(O)-O-Aralkyl, worin „Aralkyl“ vorzugsweise aus den oben für „Aralkyl“ angegebenen Gruppen ausgewählt ist.

5 „Ketal“ ist insbesondere die an das phenolische Sauerstoffatom gebundene Gruppe – CR'R"-O-Alkyl oder –CR'R"-O-Aryl, worin „Alkyl“ und „Aryl“ vorzugsweise aus den oben für „Alkyl“ und „Aryl“ angegebenen Gruppen ausgewählt sind und worin R' und R" unabhängig voneinander für Alkyl oder Arylgruppen stehen. „Acetal“ unterscheidet sich von „Ketal“ dadurch, dass bei Acetal der Substituent R' ein Wasserstoff ist.

10

„Halogen“ ist bevorzugt Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von 2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin, insbesondere als reines (S)-Enantiomer, dessen Salze oder Prodrugs zur
15 Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe einer Erkrankung ausgewählt aus der Gruppe der Kokain-, Alkohol-, Opiat- und Nikotinsucht; neurodegenerativer Störungen, insbesondere Morbus Parkinson; sexuelle Dysfunktion, insbesondere männliche erektile Dysfunktion; Depression, insbesondere endogene monophasische Depression („major depression“); Hyperprolaktinämie; Hyperprolaktinom;
20 Glaucoma; kognitive Störungen; Restless Leg Syndrom; Hyperaktivitätssyndrom (ADHS); Galactorrhoe; Akromegalie; Parkinson-assoziierte Bewegungsstörungen, z.B. Rigor, Dystonie und Dyskinesie; L-DOPA-induzierte Störungen, idiopathische Dystonien, insbesondere Segawa-Syndrom; Neuroleptika-induzierte (tardive) Dyskinesie, Dystonie und Akathisie sowie das Parkinson-Plus Syndrom.

25

Unter „Opiaten“ werden in dieser Patentanmeldung sowohl natürlich vorkommende Opiate, wie das Morphin, als auch synthetische Opiate, wie das Heroin subsumiert.

30

Ferner können die Arzneimittel zum Medikamenten-unterstützten Abstillen nach Schwangerschaften eingesetzt werden.

Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung L-DOPA-sensitiver Bewegungsstörungen geeignet. Solche Bewegungsstörungen können beispielsweise Dyskinesien, Dystonien, Rigor und Tremor
35 sein. Unter dem Begriff „L-DOPA-sensitiv“ wird dabei verstanden, dass die

Bewegungsstörung günstig durch Gabe von Arzneimitteln beeinflusst werden kann, die die dopaminerge Signalübertragung beeinflussen. Ein typisches Beispiel hierfür ist das Segawa-Syndrom, eine idiopathische Dystonie, bei der das Ansprechen auf L-DOPA als diagnostisches Kriterium genutzt werden kann. Andere Beispiele für L-DOPA-sensitive Störungen sind Morbus Parkinson-assoziierte, oder L-DOPA oder Neuroleptika-induzierte Bewegungsstörungen sowie das Restless Leg Syndrom.

Morbus Parkinson-assoziierte oder L-DOPA- oder Neuroleptika-induzierte Bewegungsstörungen sind beispielsweise Dyskinesien, Dystonien und Gangstörungen („Freezing“). Unter einer L-DOPA-Therapie tritt zudem regelmäßig das sogenannte „wearing off“ Phänomen auf, dass heißt ein Wirkverlust von L-DOPA, der durch Monotherapie oder Kombinationstherapien mit geeigneten D3-Dopaminagonisten gelindert oder verlangsamt werden kann.

Eine bevorzugte Verwendung von (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin, betrifft somit die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Bewegungsstörungen, wie zum Beispiel Dyskinesien, Dystonien und Gangstörungen, die spontan im Zuge von Parkinson-Erkrankungen auftreten können, aber auch Medikamenten-induziert sein können. Unter den Medikamenten-induzierten Bewegungsstörungen, wie Dyskinesien und Dystonien sind insbesondere solche zu nennen, die durch L-DOPA oder Dopaminantagonisten induziert wurden.

Schließlich können die erfindungsgemäßen Arzneimittel in Abhängigkeit von der zu behandelnden Erkrankung auch als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen oder sequentiellen Gabe ausgebildet sein.

Beispielsweise kann eine Verkaufseinheit, die eine zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung enthaltende L-DOPA Medikation enthält, auch eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassen, die (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin oder dessen pharmazeutisch akzeptable Salze und Prodrugs enthält. Dabei können L-DOPA und die erfindungsgemäßen Verbindungen in der gleichen pharmazeutischen Formulierung, z.B. in einer Kombinationstablette, oder auch in unterschiedlichen Applikationseinheiten vorliegen, z.B. in Form zweier separater Tabletten oder in zwei unterschiedlichen Verabreichungsformen, z.B. als orale L-DOPA Medikation und als transdermale oder

transmukosale (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin Formulierung. Je nach Bedarf können beide Wirkstoffe gleichzeitig oder zeitlich getrennt verabreicht werden.

5 In einem Kombinationspräparat kann eine sequentielle Gabe beispielsweise erreicht werden, indem eine Darreichungsform, z.B. eine orale Tablette, zwei unterschiedliche Schichten mit differierendem Freisetzungsprofil für die verschiedenen pharmazeutisch aktiven Bestandteile aufweist. Dem Fachmann ist klar, dass im Kontext der vorliegenden Erfindung verschiedene Darreichungsformen und Applikationsschemata denkbar sind, die alle Gegenstand der Erfindung sind.

10

Eine Ausführungsform der Erfindung betrifft daher ein Arzneimittel, das L-DOPA oder ein Neuroleptikum sowie (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin oder dessen pharmazeutisch akzeptable Salze und Prodrugs zur gleichzeitigen oder zeitlich aufeinanderfolgenden Verabreichung an den Patienten enthält.

15

Üblicherweise bestehen die erfindungsgemäßen Arzneimittel aus einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die neben (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin oder dessen pharmazeutisch akzeptable Salze und Prodrugs mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Hilfsstoff enthält.

20

Dabei kann die pharmazeutische Formulierung in Abhängigkeit vom beabsichtigten Applikationsweg unterschiedlich ausgestaltet sein. So kann die pharmazeutische Formulierung beispielsweise zur intravenösen, intramuskulären, intrakutanen, subkutanen, oralen, bukkalen, sublingualen, nasalen, transdermalen, inhalativen, rektalen
25 oder intraperitonealen Verabreichung angepasst sein.

Entsprechende Formulierungen und hierfür geeignete pharmazeutische Träger bzw. Hilfsstoffe, wie Füllstoffe, Sprengmittel, Bindemittel, Gleitmittel, Stabilisatoren, Aromastoffe, Antioxidantien, Konservierungsmittel, Dispersions- oder Lösungsmittel,
30 Puffer oder Elektrolyte, sind dem Fachmann auf dem Gebiet der Pharmazeutik bekannt und sind beispielsweise in Standardwerken wie Sucker, Fuchs und Speiser („Pharmazeutische Technologie“, Deutscher Apotheker Verlag, 1991) und Remington (“The Science and Practice of Pharmacy”, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000) beschrieben.

35

In einer Ausführungsform der Erfindung werden die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, oral verabreicht und können beispielsweise als Kapsel, Tablette, Pulver, Granulat, Dragee oder in flüssiger Form vorliegen.

5

Dabei kann die Formulierung als schnell freisetzende Darreichungsform ausgestaltet sein, wenn ein rascher Wirkeintritt gewünscht ist. Entsprechende orale Formulierungen sind beispielsweise beschrieben in EP 0 548 356 oder EP 1 126 821.

- 10 Geeignete Formulierungen zur raschen Freisetzung von (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin oder dessen pharmazeutisch akzeptablen Salzen und Prodrugs sind insbesondere Formulierungen zur mukosalen Verabreichung, zum Beispiel Bukkal- oder Sublingualdosierungen oder Nasalsprays. Mit solchen Formulierungen können in idealer Weise die unter der L-DOPA-Therapie entstehenden „Talsohlen“ der L-DOPA-
- 15 Konzentration rasch ausgeglichen und die mit diesen „off-phases“ der L-DOPA-Therapie einhergehenden Bewegungsstörungen, z.B. Akinesien, behandelt werden.

- Die transmukosale Formulierung kann in fester oder flüssiger Form vorliegen. Feste mukosale Verabreichungsformen sind beispielsweise rasch zerfallende
- 20 Sublingualtabletten oder mucoadhäsive Darreichungsformen. Bevorzugt werden flüssige Formulierungen, die zur Anwendung als Spray, insbesondere als Nasalspray, geeignet sind.

- Eine mukosale Formulierung in Sprayform kann im einfachsten Fall eine Wirkstofflösung
- 25 sein. Diese kann gegebenenfalls durch Zugabe geeigneter Elektrolyte, z.B. Kochsalz oder Dextrose, isotonisch gemacht worden sein. Ein transmukosales Spray von (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralins oder dessen Prodrugs kann beispielsweise eine wässrige Lösung, eine Lösung in nicht-wässrigen Lösemitteln, wie z.B. in Ölen, Glycerol oder Propylenglykol oder eine Emulsion sein. Ferner kann eine solche transmukosale
- 30 Formulierung im pharmazeutischen Bereich übliche Puffer enthalten, die den gewünschten pH der Wirkstofflösung einstellen. Vorteilhafterweise wird der pH einer transmukosalen Formulierung so eingestellt, dass die Schleimhäute bei Verabreichung der Formulierung nicht gereizt werden. Dies ist bei nasaler Verabreichung üblicherweise bei einem mild sauren pH im Bereich zwischen 3 und 6 der Fall. Geeignete Puffer sind
- 35 beispielsweise Acetat-, Citrat- und Phosphatpuffer. Ferner können in der transmukosalen

Formulierung, z.B. im Nasalspray, weitere Hilfsstoffe zugegen sein, wie z.B. Löslichkeitsvermittler, Penetrationsverbesserer, Konservierungsmittel, Antioxidanzien, Verdicker und Geschmacksverbesserer.

- 5 Ist dagegen eine protrahierte Freisetzung erwünscht, bietet sich eine Formulierung mit retardierter Wirkstofffreisetzung an. Entsprechende orale und nicht-orale Formulierungen sind ebenfalls aus dem Stand der Technik bekannt.

- Beispielsweise kann (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin oder dessen Salze oder
10 Prodrugs in Pflasterform auf die Haut des Patienten gebracht werden, wobei der Wirkstoff bevorzugt in einer Matrix aus adhesivem Polymer, z.B. einem selbstklebendem adhesivem Polysiloxan, vorliegt. Beispiele für transdermale Formulierungen finden sich in WO 99/49852, WO 02/89777, WO 02/89778 und WO 2004/012721. Eine solche Darreichungsform ermöglicht die Einstellung eines weitgehend konstanten
15 Plasmaspiegels und damit eine konstante dopaminerge Stimulation über das gesamte Applikationsintervall (WO 02/89778; Metman, Clinical Neuropharmacol. 24, 2001, 163).

- Wird dagegen ein Arzneimittel in Form einer subkutanen oder intramuskularen Depotform gewünscht, kann (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin, dessen Salze oder Prodrugs
20 beispielsweise als Salzkristall, z.B. als kristallines Hydrochlorid, in einem hydrophobem, wasserfreiem Medium suspendiert und injiziert werden. Eine Beispielformulierung ist in WO 02/15903 beschrieben.

- Alternative pharmazeutische Zubereitungen können beispielsweise Infusions- oder
25 Injektionslösungen, Öle, Suppositorien, Aerosole, Sprays, Pflaster, Mikrokapselformulierungen oder Mikropartikel sein.

Ausführungsbeispiele:**1. Bestimmung der Rezeptoraffinitäten**

5 Die Rezeptoraffinitäten wurden durch Verdrängungsexperimente bestimmt. Zu diesem Zweck werden die Rezeptoren mit radioaktiv markierten, rezeptorspezifischen Liganden inkubiert. Überwiegend werden humane Rezeptoren verwendet, die in Zelllinien exprimiert werden. Alternativ finden Membranpräparationen aus Ratten- oder Rinderhirnen Verwendung. Die Inkubationsbedingungen sind publiziert und standardisiert. Den
10 Inkubationsansätzen werden unterschiedliche Konzentrationen der zu testenden Substanz ((S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin) zugesetzt, sodass eine Dosis-Bindungskurve erstellt werden kann. Unspezifische Bindung wird von spezifischer Bindung durch Inkubation mit unspezifischen Liganden separiert. Der Anteil spezifischer Bindung bei verschiedenen Substanzkonzentrationen wird in % der maximalen Bindung
15 des Liganden dargestellt. Der IC50-Wert (Konzentration bei 50 %-iger Inhibition der Bindung des Liganden) und die Steigung werden mittels Regressionsanalyse ermittelt. Mittels der Cheng-Pusoff-Gleichung wird der Ki-Wert ermittelt, der dann zum Vergleich herangezogen wird: Je niedriger der Ki-Wert, umso höher die Affinität (siehe Tabelle 1).

20

2. Bestimmung der funktionellen Eigenschaften

Um die intrinsische Aktivität der Substanz zu bestimmen, wurden humane Dopamin-Rezeptoren in Zelllinien (CHO-DUKX-SRE oder SH-SY5Y-SRE) funktionell exprimiert.
25 Das bedeutet, dass nach Bindung eines Agonisten eine intrazelluläre Signalkaskade aktiviert wird, die zur Bildung weiterer Proteine führt. Das Gen eines dieser Proteine, der Luziferase, ist zuvor künstlich insertiert worden. Stimulation der Proteinexpression führt auch zur Bildung von Luziferase, die in Gegenwart von ATP die Emission von Photonen induziert (sog. Lumineszenz), die dann photometrisch gemessen werden kann. Die
30 Intensität der Lumineszenz ist der Stimulation der Rezeptoren proportional. Dopamin-Agonisten stimulieren die Lumineszenz während Antagonisten keine eigene Wirkung entfalten. Antagonisten inhibieren jedoch die durch Dopamin- oder Agonisten-induzierte Lumineszenz. Der Aktivität bei verschiedenen Substanzkonzentrationen wird in % der maximalen Aktivierung durch den endogenen Liganden oder einen geeigneten Agonisten
35 dargestellt. Der EC50-Wert (Konzentration bei 50 %iger Aktivierung) und die Steigung

werden mittels Regressionsanalyse ermittelt. Mittels der Cheng-Pusoff-Gleichung wird der Ki-Wert ermittelt, der dann zum Vergleich herangezogen wird: Je niedriger der Ki-Wert, umso höher die Affinität und Aktivität. Für die Wirkung von (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin an Dopamin-Rezeptoren wurden die in Tabelle 2 angegebenen Werte
5 gefunden.

3. Ausführungsbeispiel: In vitro Umsetzung eines Prodrugs in die Wirksubstanz

Aus Leberzellhomogenaten von Mensch, Affe, Hund, Ratte oder Maus wird durch
10 differentielle Zentrifugation die Mikrosomenfraktion erhalten, die die wesentlichen metabolisierenden Enzyme enthält; alternativ kann auch die zytoplasmatische Fraktion gewonnen werden. Die subzelluläre Fraktion wird mit einem Puffer so suspendiert, dass eine Lösung mit einem definierten Proteingehalt erhalten wird. Nach Zufügen von 1 µM des zu testenden Prodrugs erfolgt die Inkubation bei 37 °C für 60 min. Anschließend wird
15 (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin mittels HPLC/UV oder auch mittels HPLC/MS quantifiziert und zur eingesetzten Menge in Beziehung gesetzt. Für detailliertere Analysen werden Konzentrations- oder Zeitreihen untersucht.

4. Ausführungsbeispiel: Depotsuspension

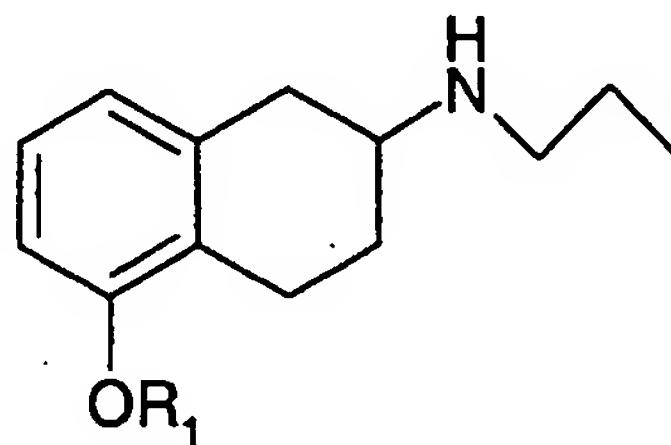
20

(a) 1411,2 g Miglyol 812 wird in eine Duran Flasche eingewogen. 14,4 g Imwitor 312 wurde dem Miglyol zugegeben und im Anschluß für 30 Minuten unter Rühren auf 80°C erwärmt. Die klare Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und gefiltert.

25 (b) 1188 g der unter (a) hergestellten Lösung wird in einen Glaslaborreaktor überführt, 12 g Wirkstoff zugesetzt und für 10 Minuten mit einem Ultraturrax bei 10.000 UpM unter Stickstoff homogenisiert. Die Suspension wird bei laufendem Ultraturrax (2.000 UpM) in Braunglasflaschen abgefüllt.

Ansprüche

1. Arzneimittel enthaltend (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin, dessen Salze oder Prodrugs, wobei die Prodrugs Derivate der phenolischen Hydroxygruppe oder Amide, Carbamate oder Hydroxyaminderivate der Aminofunktion des (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralins darstellen.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, wobei das Prodrug die allgemeine Formel I aufweist



worin R1 ausgewählt ist aus der Gruppe Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl, Alkoxycarbonyl, Cycloalkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Acetal, Ketal, -C(O)NR₂R₃, -C(O)NHR₂, -S(O)₂R₂, -S(O)₂OR₂, -P(O₂H)OR₂, -P(O₂H)R₂,

wobei R₂ und R₃ jeweils ausgewählt sind aus H, C1-6 Alkyl, C3-10 Cycloalkyl, Benzyl oder Phenyl.

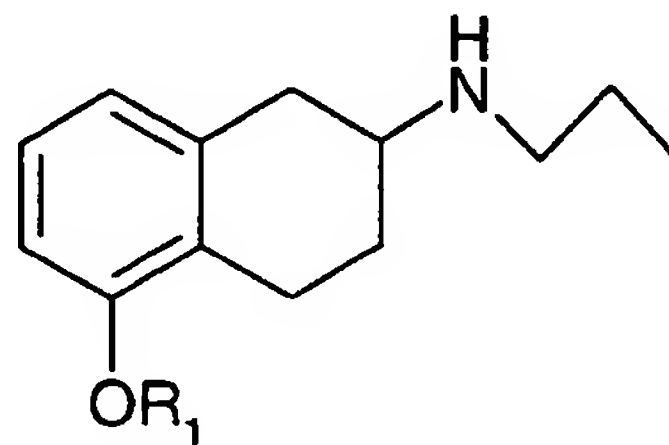
3. Arzneimittel nach Anspruch 3, wobei R1 ausgewählt ist aus C1-6 Alkylcarbonyl, C3-10 Cycloalkylcarbonyl, Benzoyl, -C(O)NR₂R₃ und -C(O)NHR₂.

4. Arzneimittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Arzneimittel zur transdermalen, transmukosalen oder parenteralen Verabreichung bestimmt ist.

5. Verwendung von (S)-2-N-Propylamino-5-hydroxytetralin oder dessen Salze und Prodrugs zur Behandlung oder Prophylaxe einer Erkrankung ausgewählt aus der Gruppe der Depressionen, krankhaften Angstzustände, sexuelle Dysfunktion, Galactorrhoe, Akromegalie, Glaukoma, kognitive Störungen, Restless Leg Syndrom, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Essstörungen, Dopa-sensitive Dyskinesien, Parkinson-assoziierte Bewegungsstörungen, DOPA- und Neuroleptika-induzierte Bewegungsstörungen,

Kokain-, Alkohol-, Opiat- und Nikotinsucht, neurodegenerative Erkrankungen oder zum Abstillen.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei die Erkrankung ausgewählt ist aus der Gruppe
 5 Restless Leg Syndrom, L-DOPA-sensitive Dyskinesien, Parkinson-assoziierte Bewegungsstörungen, L-DOPA- und Neuroleptika-induzierte Bewegungsstörungen sowie Kokain-, Alkohol-, Opiat- und Nikotinsucht.
7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Erkrankung eine
 10 Bewegungsstörung ist, die
 - (a) Morbus Parkinson-assoziiert,
 - (b) L-DOPA induziert oder
 - (c) Neuroleptika-induziert ist.
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 5-7, wobei das Prodrug die allgemeine
 15 Formel I aufweist



wobei gilt:

- 20 R1 ist ausgewählt aus der Gruppe Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl, Alkoxycarbonyl, Cycloalkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Acetal, Ketal, -C(O)NR2R3, -C(O)NHR2, -S(O)₂R2, -S(O)₂OR2, -P(O₂H)OR2, -P(O₂H)R2;
- R2 und R3 sind jeweils ausgewählt aus der Gruppe H, C1-6 Alkyl, C3-10 Cycloalkyl,
 25 Benzyl oder Phenyl;

das Prodrug liegt als reines (S)-Enantiomer vor.

9. Verwendung nach Anspruch 8, wobei R1 ausgewählt ist aus C1-6 Alkylcarbonyl,
 30 C3-10 Cycloalkylcarbonyl, Benzoyl, -C(O)NR2R3 und -C(O)NHR2.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/014143

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/135 A61P25/00 A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94/26703 A (DAMSMA-BLOEM, ANETTE, J. +HF; DAMSMA, ANNA +HF; DAMSMA, THIJS +HM; DAM) 24 November 1994 (1994-11-24) abstract claims 1-4 page 1, line 7 - line 15 page 12, line 16 - page 15, line 5 -----	1-9
X	WO 03/092677 A (SCHWARZ PHARMA AG) 13 November 2003 (2003-11-13) the whole document -----	1, 4-7
Y	WO 03/028725 A (RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT; ACS, TIBOR; AGAINE CSONGOR, EVA; BA) 10 April 2003 (2003-04-10) abstract page 12 - page 13, line 24 -----	5-9
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 April 2005

Date of mailing of the international search report

04/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Langer, O

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/014143

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SONESSON, CLAS ET AL: "Synthesis and Evaluation of Pharmacological and Pharmacokinetic Properties of Monopropyl Analogs of 5-, 7-, and 8-''(Trifluoromethyl)sulfonyloxy!-2-aminotetralins: Central Dopamine and Serotonin Receptor Activity" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 38(8), 1319-29 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1995, XP002325503	1,2,4
Y	tables 1-3 page 1322, left-hand column, last paragraph - right-hand column page 1323, right-hand column, paragraph 3 - paragraph 4	5-9
Y	----- HACKSELL, ULI ET AL: "N-Alkylated 2-aminotetralins: central dopamine-receptor stimulating activity" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 22(12), 1469-75 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1979, XP002325504 cited in the application abstract page 1469 page 1471, left-hand column table 1	5-9
A	----- TIMMERMAN, WIA ET AL: "Microdialysis and striatal dopamine release: stereoselective actions of the enantiomers of N-0437" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY , 162(1), 143-50 CODEN: EJPHAZ; ISSN: 0014-2999, 1989, XP002325505 abstract	1-9
A	----- WIKSTROEM, HAAKAN ET AL: "Resolved monophenolic 2-aminotetralins and 1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo'f!quinolines: structural and stereochemical considerations for centrally acting pre- and postsynaptic dopamine-receptor agonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 28(2), 215-25 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1985, XP002325506 page 216, left-hand column, paragraph 2	1-9
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/014143

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SONESSON C ET AL: "Orally active central dopamine and serotonin receptor ligands: 5-, 6-, 7-, and 8-''trifluoromethyl)sulfonyloxy!-2-(di-n-propylamino)tetra l ins and the formation of active metabolites in vivo." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. 29 OCT 1993, vol. 36, no. 22, 29 October 1993 (1993-10-29), pages 3409-3416, XP002325507 ISSN: 0022-2623 abstract figure 1	1-9
A	----- US 4 465 692 A (HORN ET AL) 14 August 1984 (1984-08-14) abstract column 1 - column 2	1-9
A	----- EP 0 026 848 A (SANDOZ AG) 15 April 1981 (1981-04-15) cited in the application abstract -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP2004/014143

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 5-9 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/014143

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9426703	A	24-11-1994	AU 6811094 A WO 9426703 A1	12-12-1994 24-11-1994
WO 03092677	A	13-11-2003	DE 10220230 A1 AU 2003233233 A1 BR 0309837 A CA 2483120 A1 WO 03092677 A1 EP 1501499 A1 US 2004048779 A1	27-11-2003 17-11-2003 01-03-2005 13-11-2003 13-11-2003 02-02-2005 11-03-2004
WO 03028725	A	10-04-2003	HU 0103986 A2 WO 03028725 A1	28-06-2003 10-04-2003
US 4465692	A	14-08-1984	NONE	
EP 0026848	A	15-04-1981	AT 3204 T AU 542340 B2 AU 6238280 A CA 1162934 A1 DE 3062971 D1 DK 390280 A EP 0026848 A1 ES 8500204 A1 FI 802808 A IL 61013 A NZ 194936 A PH 16519 A PT 71799 A , B US 4410519 A JP 56051437 A ZA 8005648 A	15-05-1983 21-02-1985 19-03-1981 28-02-1984 09-06-1983 15-03-1981 15-04-1981 01-01-1985 15-03-1981 31-08-1984 28-02-1985 10-11-1983 01-10-1980 18-10-1983 09-05-1981 28-04-1982

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014143

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/135 A61P25/00 A61P43/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 94/26703 A (DAMSMA-BLOEM, ANETTE, J. +HF; DAMSMA, ANNA +HF; DAMSMA, THIJS +HM; DAM) 24. November 1994 (1994-11-24) Zusammenfassung Ansprüche 1-4 Seite 1, Zeile 7 - Zeile 15 Seite 12, Zeile 16 - Seite 15, Zeile 5 -----	1-9
X	WO 03/092677 A (SCHWARZ PHARMA AG) 13. November 2003 (2003-11-13) das ganze Dokument -----	1,4-7
Y	WO 03/028725 A (RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT; ACS, TIBOR; AGAINE CSONGOR, EVA; BA) 10. April 2003 (2003-04-10) Zusammenfassung Seite 12 - Seite 13, Zeile 24 -----	5-9
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. April 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/05/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Langer, O

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014143

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	SONESSON, CLAS ET AL: "Synthesis and Evaluation of Pharmacological and Pharmacokinetic Properties of Monopropyl Analogs of 5-, 7-, and 8-''(Trifluoromethyl)sulfonyloxy!-2-aminotetralins: Central Dopamine and Serotonin Receptor Activity" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 38(8), 1319-29 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1995, XP002325503	1,2,4
Y	Tabellen 1-3 Seite 1322, linke Spalte, letzter Absatz - rechte Spalte Seite 1323, rechte Spalte, Absatz 3 - Absatz 4	5-9
Y	----- HACKSELL, ULI ET AL: "N-Alkylated 2-aminotetralins: central dopamine-receptor stimulating activity" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 22(12), 1469-75 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1979, XP002325504 in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 1469 Seite 1471, linke Spalte Tabelle 1	5-9
A	----- TIMMERMAN, WIA ET AL: "Microdialysis and striatal dopamine release: stereoselective actions of the enantiomers of N-0437" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY , 162(1), 143-50 CODEN: EJPHAZ; ISSN: 0014-2999, 1989, XP002325505 Zusammenfassung	1-9
A	----- WIKSTROEM, HAAKAN ET AL: "Resolved monophenolic 2-aminotetralins and 1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo'f!quinolines: structural and stereochemical considerations for centrally acting pre- and postsynaptic dopamine-receptor agonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 28(2), 215-25 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1985, XP002325506 Seite 216, linke Spalte, Absatz 2	1-9
	----- -/--	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014143

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>SONESSON C ET AL: "Orally active central dopamine and serotonin receptor ligands: 5-, 6-, 7-, and 8-''trifluoromethyl)sulfonyloxy!-2-(di-n-propylamino)tetra l ins and the formation of active metabolites in vivo." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. 29 OCT 1993, Bd. 36, Nr. 22, 29. Oktober 1993 (1993-10-29), Seiten 3409-3416, XP002325507 ISSN: 0022-2623 Zusammenfassung Abbildung 1</p>	1-9
A	<p>----- US 4 465 692 A (HORN ET AL) 14. August 1984 (1984-08-14) Zusammenfassung Spalte 1 - Spalte 2</p>	1-9
A	<p>----- EP 0 026 848 A (SANDOZ AG) 15. April 1981 (1981-04-15) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung -----</p>	1-9

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 5-9 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014143

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9426703 A	24-11-1994	AU 6811094 A WO 9426703 A1	12-12-1994 24-11-1994
WO 03092677 A	13-11-2003	DE 10220230 A1 AU 2003233233 A1 BR 0309837 A CA 2483120 A1 WO 03092677 A1 EP 1501499 A1 US 2004048779 A1	27-11-2003 17-11-2003 01-03-2005 13-11-2003 13-11-2003 02-02-2005 11-03-2004
WO 03028725 A	10-04-2003	HU 0103986 A2 WO 03028725 A1	28-06-2003 10-04-2003
US 4465692 A	14-08-1984	KEINE	
EP 0026848 A	15-04-1981	AT 3204 T AU 542340 B2 AU 6238280 A CA 1162934 A1 DE 3062971 D1 DK 390280 A EP 0026848 A1 ES 8500204 A1 FI 802808 A IL 61013 A NZ 194936 A PH 16519 A PT 71799 A ,B US 4410519 A JP 56051437 A ZA 8005648 A	15-05-1983 21-02-1985 19-03-1981 28-02-1984 09-06-1983 15-03-1981 15-04-1981 01-01-1985 15-03-1981 31-08-1984 28-02-1985 10-11-1983 01-10-1980 18-10-1983 09-05-1981 28-04-1982